

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE

N° 36

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA MÉLANODERMIE ARSENICALE
PAR
INTOXICATION CHRONIQUE D'ORIGINE INDUSTRIELLE**

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 10 Mars 1944

PAR

DON ANDRE COSTANTINI

né le 5 Janvier 1919, à Ghisoni (Corse)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

*Examineurs
de la thèse*

MM. MARGAROT, *professeur, président.*

BOULET, *professeur.*

BERT, *agrégé.*

D^r LAFON, *chargé d'agrégation.*

Assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA PRESSE
3, rue Jardin-Martel, 3

1944

COSTANTINI (Don André).-

Contribution à l'étude de la mélanodermie arsenicale par intoxication chronique d'origine industrielle. — *Montpellier, impr. de la Presse*, 1944, in 8°, 48 pp.

(Thèse médecine, Montpellier, 1944, n° 36). —

COSTANTINI (Don André).-

Contribution à l'étude de la mélanodermie arsenicale par intoxication chronique d'origine industrielle. — *Montpellier, impr. de la Presse*, 1944, in 8°, 48 pp.

(Thèse médecine, Montpellier, 1944, n° 36).

COSTANTINI (Don André).-

Contribution à l'étude de la mélanodermie arsenicale par intoxication chronique d'origine industrielle. — *Montpellier, impr. de la Presse*, 1944, in 8°, 48 pp.

(Thèse médecine, Montpellier, 1944, n° 36).

COSTANTINI (Don André).-

Contribution à l'étude de la mélanodermie arsenicale par intoxication chronique d'origine industrielle. — *Montpellier, impr. de la Presse*, 1944, in 8°, 48 pp.

(Thèse médecine, Montpellier, 1944, n° 36).

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE

N° 36

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA MÉLANODERMIE ARSENICALE
PAR
INTOXICATION CHRONIQUE D'ORIGINE INDUSTRIELLE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 10 Mars 1944

PAR

DON ANDRE COSTANTINI

né le 5 Janvier 1919, à Ghisoni (Corse)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

<i>Examineurs de la thèse</i>	MM. MARGAROT, <i>professeur, président.</i>	<i>Assesseurs</i>
	BOULET, <i>professeur.</i>	
	BERT, <i>agrégé.</i>	
	D ^r LAFON, <i>chargé d'agrégation.</i>	

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA PRESSE
3, rue Jardin-Martel, 3

1944

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires:

MM.

Anatomie	J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	HEDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	BAUMEL.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES.
Thérapeutique et matière médicale	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET.
Clinique médicale	L. RIMBAUD.
Clinique chirurgicale	GIRAUD, doyen.
Clinique obstétricale	MASSABUAU, ass.
Clinique des maladies mentales et nerveuses ..	LAPEYRE.
Clin. des malad. des enfants et hyg. du 1er âge ..	P. DELMAS.
Clinique de dermato-syphiligraphie	EUZIERE, doyen hon.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BOUDET.
Clinique des maladies des voies urinaires	MARGAROT.
Clinique gynécologique	ETIENNE.
Clinique ophtalmologique	JEANBRAU.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale	N...
	DEJEAN.
	TERRACOL.

Charges de cours :

Anatomie	LAUX.
Histologie	GRANEL.
Radiologie	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale	AIMES.

Professeurs honoraires

MM. BERTIN-SANS, CABANNES,

GALAVIEILLE, VIRES, BOSC, VILLARD, GRYNFELTT, RICHE.

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.

MM.

Chimie	MONNIER, agrégé.	Clinique de la	
Microbiologie . .	CARRERE, agrégé.	tuberculose . .	VIDAL, professeur.
Hist. nat. méd. .	HARANT, agrégé.	Pathologie chir..	MOURGUE-
Pharmacologie. .	HARANT, agrégé		MOLINES, agr.
Pathologie méd. .	BOUCOMONT, agr.	—	TRUC, agrégé.
—	BERT, agrégé.	Chir. experim. .	GUIBAL, agrégé.
Propédeut. méd. .	P. RIMBAUD, agr.	Médecine opér..	ROUX, agrégé.
Clin. interne ..	PUECH, professeur.	Accouchements .	CADERAS
Clin. des mal.			DE KERLEAU, agr.
contagieuses . .	JANBON, profes	Stomatologie . .	HOUPERT, docteur en
			médecine.

Agrégés en exercice

MM.

MM.

Médecine	P. RIMBAUD.	Chirurgie	MOURGUE-
—	BOUCOMONT.		MOLINES.
—	BERT.	—	GUIBAL.
—	LAFON, ch. d'agr.	—	ROUX.
Chimie	MONNIER.	Urologie	TRUC.
Bactériologie . .	CARRERE.	Accouchements .	CADERAS
Hist. nat. méd. .	HARANT.		DE KERLEAU.



A LA MEMOIRE DE MON COUSIN

• DOMINIQUE VALERY

A MON GRAND-PERE

A MON PERE, A MA MERE

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE MEDECIN-GENERAL INSPECTEUR
MERCIER

DIRECTEUR DE L'ECOLE D'APPLICATION
DU SERVICE DE SANTÉ DES TROUPES COLONIALES

A MONSIEUR LE MEDECIN PRINCIPAL JOURNE
MÉDECIN DES HOPITAUX COLONIAUX

*qui nous a inspiré notre sujet de thèse
et nous a aidé de ses conseils.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'ex-
pression de notre respectueuse recon-
naissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MORTIER

*Avec nos remerciements pour l'aide
qu'il nous a fournie.*

A NOS PROFESSEURS
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE
ET DE L'ECOLE D'APPLICATION
DU SERVICE DE SANTE
DES TROUPES COLONIALES

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MARGAROT

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
PROFESSEUR DE CLINIQUE DE DERMATO-SYPHILIGRAPHIE

A NOTRE JURY DE THÈSE

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA MELANODERMIE ARSENICALE
PAR INTOXICATION CHRONIQUE
D'ORIGINE INDUSTRIELLE

AVANT-PROPOS

Nous avons eu l'occasion de voir, lors de notre séjour à Marseille, un cas de Mélanodermie arsenicale. Nous avons pensé qu'il serait intéressant de rechercher l'origine de cette pigmentation anormale de la peau, survenant après une intoxication chronique d'origine industrielle. Les différents résultats des examens de laboratoire effectués pour notre observation permettaient de faire certaines hypothèses à ce sujet. Nous n'avons pu les confirmer sur les autres malades que nous avons examinés, le temps nous ayant manqué pour effectuer ces recherches.

Nous avons suivi le plan suivant:

1) Introduction:

- recrudescence des accidents cutanés par intoxication arsenicale;*
- toxicité de l'arsenic et des arseniates.*

2) Physiologie pathologique sommaire de l'intoxication arsenicale chronique.

- 3) La mélanodermie arsenicale du point de vue historique, étiologique et clinique.
 - 4) Etude de quelques aspects de la mélanogenèse pour servir à l'explication de la mélanodermie arsenicale.
 - 5) Observations personnelles de mélanodermie arsenicale par intoxication chronique d'origine industrielle.
 - 6) Conclusion générale avec hypothèses concernant la cause de la recrudescence des manifestations d'intoxications arsenicales étudiées.
-

INTRODUCTION

L'intoxication professionnelle par l'arsenic, relativement fréquente dans le passé, était devenue rare par suite des précautions prises pour l'éviter. Ainsi, Leclerq signale qu'en vingt-cinq ans, entre 1900 et 1925, on a seulement relevé, en Angleterre, 125 cas d'intoxication arsenicale au cours du travail. Mais il faut préciser qu'il s'agit ici d'intoxications survenues chez des ouvriers d'usine. Car l'introduction des produits arsenicaux dans la lutte contre les parasites des vignes a permis d'observer de nombreux cas d'intoxications arsenicales chroniques chez les viticulteurs.

Les thèses de Boudey, de Cadilhac, les publications de Frohn, de Gate, entre autres, en fournissent de nombreux exemples.

Parallèlement à cette recrudescence récente des cas d'intoxications arsenicales, dues au large emploi des produits arsenicaux en agriculture, il semble y avoir eu une augmentation du nombre de cas d'intoxication d'origine industrielle.

En effet, en quelques mois, dans une usine de produits chimiques de Marseille, qui fabrique des arsénates et du vert de Schweinfurt, on a vu apparaître plusieurs cas d'intoxication arsenicale, caractérisés par :

- une mélanodermie ;
- des polynévrites ;
- des ulcérations cutanées et muqueuses.

Cette usine emploie 56 ouvriers. Sur ce nombre, on a pu observer de la mélanodermie chez dix d'entre eux, ce qui constitue une proportion considérable.

Cette pigmentation se voit surtout chez les sujets russes. En effet, sur onze ouvriers d'origine russe, il y en a sept de pigmentés. Ceci est sans doute dû à ce que, constituant le noyau d'ouvriers fidèles, ils travaillent depuis plus longtemps dans cette usine, ou bien peut-être y a-t-il une sensibilité particulière de cette race.

La modalité des occupations des ouvriers n'a pas eu une grande influence sur l'apparition de ces phénomènes d'intoxication. D'ailleurs, les ouvriers sont employés tantôt à une manipulation, tantôt à l'autre. Les ouvriers des postes apparemment les plus dangereux, comme ceux des préposés au four d'où émanent les poussières chaudes n'ont pas été les plus intoxiqués. A ce sujet, il faut remarquer que ces postes sont occupés par d'anciens ouvriers ayant peut-être une certaine mithridatisation contre le toxique. En effet, la susceptibilité envers l'arsenic est variable suivant les individus. En particulier ceux qui ont suivi un traitement arsenical peuvent arriver à ingérer impunément des doses qui produiraient des accidents toxiques chez un homme normal. Il y a des cas bien connus d'accoutumance: ainsi les habitants de certaines contrées de la Basse-Autriche et du Tyrol prennent quotidiennement de l'arsenic sous forme d'orpiment ou d'acide arsénieux, dans le but de se donner de l'embonpoint et de la vigueur. Les quantités ingérées du toxique n'excèdent pas d'abord 0 gr. 01 à 0 gr. 02 par jour, puis sont successivement augmentées jusqu'à atteindre 0 gr. 30 et même dans certains cas un gramme.

On a proposé d'expliquer cette accoutumance par une diminution de résorption au niveau de l'intestin. En effet,

le lapin accoutumé absorbe impunément une dose journalière de 0 gr. 038 d'anhydride arsénieux par le tube digestif, alors qu'il succombe à la suite d'une injection de 0 gr. 016.

Cependant, l'accoutumance aux arsénicaux est loin d'être la règle. La pratique médicale montre, au contraire, que, souvent, les préparations arsénicales, bien supportées d'abord, déterminent, au bout d'un certain temps, une intoxication plus ou moins grave. C'est ce qui semble s'être produit dans le cas des ouvriers dont il a été question plus haut.

Ces ouvriers sont occupés à la fabrication et à la manutention des produits arsenicaux suivants :

- arséniate de chaux;
- acéto-arsénite de chaux;
- acéto-arsénite de cuivre ou vert de Schweinfurt.

Or, si l'arsenic métallique est dénué de toxicité, son produit d'oxydation, l'acide arsénieux, est hautement toxique, ainsi que les sels que fournit cet acide, arsénites ou arséniates, dont les principaux sont : le vert de Scheele ou arséniate de cuivre, le vert de Schweinfurt ou mélange d'arsénite et d'acétate de cuivre; de plus, il y a le réalgar ou bisulfure d'arsenic, et l'orpiment ou trisulfure.

Ces produits minéraux, plus toxiques que les composés organiques arsenicaux, le sont d'autant plus que leur solubilité dans l'eau est plus grande.

Les arséniates :

L'arséniate de chaux, qui est un des produits incriminés dans les cas d'intoxication observés, est obtenu par traitement de l'arséniate de soude par le sulfure de calcium. Or,

si les arsénates de sodium et de potassium sont solubles, les autres arsénates sont, en général, insolubles. L'agriculture en utilise de grandes quantités, sous forme d'arséniate tricalcique, pour détruire certains parasites de la vigne ou des pommes de terre.

Le vert de Schweinfurt:

Il est obtenu par le mélange d'une solution bouillante d'acétate de cuivre et d'acide arsénieux. Pendant l'ébullition, les cuves doivent être bien fermées. Le séchage du produit se fait soit dans des séchoirs, où on fait évaporer de l'acide citrique, soit à la vapeur, en mettant le précipité sur des tables en métal, où circule un courant de vapeur, et en agitant. D'où danger d'inhalation arsenicale au cours de cette opération.

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DE L'INTOXICATION ARSENICALE

I. — ABSORPTION

1) *Voie respiratoire :*

La voie principale d'absorption est la voie respiratoire. En général, il y a inhalation de poussières arsenicales, assez souvent inhalation d'hydrogène arsénié. Ce dernier, particulièrement toxique, n'existe dans l'industrie qu'à titre d'impureté. Il est souvent la cause des intoxications professionnelles.

2) *Voie cutanée:*

L'absorption peut se faire aussi par la peau, à la faveur des excoriations facilitées par les propriétés escharotiques de l'arsenic et de ses composés. Il y a alors des lésions locales, alors que dans le cas précédent c'est une intoxication générale.

3) *Voie digestive:*

Elle est exceptionnelle dans les intoxications professionnelles.

Il faut, pour cela, que les aliments aient été souillés par l'arsenic ou que l'eau de boisson ait été contaminée.

La malpropreté favorise les accidents digestifs et cutanés. L'alcoolisme, qui crée une fragilisation hépatique, prédispose aux accidents d'intoxication aussi bien hépatiques que nerveux.

II. — ELIMINATION

Elle se fait par des voies diverses. Mais la voie rénale paraît être la plus importante. Elle se fait aussi par l'intestin, la peau et ses annexes par le lait.

Normalement, les quantités d'arsenic contenues dans les urines, les poils, les ongles, la peau, sont les suivantes :

Urines: 0 à 0 milligramme 15 par 24 heures.

Poils : 0 à 1 milligramme par kilogramme.

Ongles: 0 à 3 milligrammes par kg.

Peau : 0 à 0 milligrammes 5 par kg. sec.

L'élimination par la peau se distingue de l'élimination par les poils et par les ongles; la première est, en effet, massive mais de courte durée, alors que la deuxième est lente et continue, persiste longtemps (Fonzes-Diacon). Cette élimination par la peau, qui peut se voir dans les intoxications auriques, bismuthiques, mercurielles, peut prendre l'aspect d'une véritable réaction cutanée, tel le cas d'érythrodermie exfoliante, rapporté par Cristol, Fourcade, Ravoire. Cette réaction a la valeur d'une véritable réaction de défense, aboutissant au rejet massif de toxique.

Elle a aussi le caractère d'un processus vicariant: le foie n'ayant pu retenir le poison pour permettre son élimination progressive par les émonctoires naturels, la desquamation est intervenue.

Les études expérimentales de Sydney Smith et Hendry, sur les relations entre l'arsenic et les tissus épidermiques, leur ont permis de constater une certaine affinité de l'arsenic pour ces tissus. Ainsi, quand on plonge des tissus épidermiques dans une solution d'arsenic, il y a une absorption mesurable. Cette quantité d'arsenic peut être enlevée par des lavages successifs dans de l'eau distillée. Les deux auteurs précédents ont cherché à mesurer cette absorption en faisant tremper dans une solution d'arsenic, pendant un temps plus ou moins long, une quantité de cheveux. Le maximum d'arsenic trouvé dans les recherches a été de 5 milligrammes par 100 grammes de cheveux. La quantité absorbée par les ongles est plus grande encore.

La distribution de l'arsenic dans les cheveux n'est pas uniforme: ou bien l'arsenic se trouve, en certains endroits du cheveu en grande abondance et à d'autres en quantité infinitésimale, lorsqu'il y a eu administration du toxique de façon discontinue, ou bien, dans le cas d'une absorption prolongée d'arsenic, celui-ci se rencontre en quantités importantes à la base du cheveu. Mais l'arsenic absorbé par le cheveu *in vivo* ne peut être enlevé par un bain prolongé, alors que l'arsenic absorbé par le cheveu *in vitro* disparaît par des rinçages répétés.

Cette élimination de l'arsenic par la voie cutanée, digestive, urinaire, est différente, suivant que les produits en cause sont des composés minéraux ou organiques.

1) *Composés minéraux*: acides arsénieux et arsénique et leurs sels:

L'élimination n'est pas rapide. D'après d'anciennes expériences (Orfila, Flandrin, Chatier), elle serait complète dans des temps qui varient entre 15 et 40 jours. Au bout

de 15 jours, on n'en retrouve en général dans les urines que des traces très faibles.

2) *Composés arsenicaux à molécule organique:*

L'élimination est plus rapide, les dérivés arséniques s'éliminant plus rapidement que les arsénoïques. Elle est totale après 24 et 48 heures.

LA MELANODERMIE ARSENICALE

Mentionnée sous sa forme maculeuse, chez les psoriasiques, par Devergie (1857), par Thomas Hunt, sous sa forme généralisée, la pigmentation arsenicale a été surtout étudiée à propos des épidémies de Brighton par Power et Prince Morrow, de celle d'Hyères (1887) par Vidal et Barthélémy. Cette mélanose, rarement d'origine professionnelle, est presque toujours consécutive à une intoxication médicamenteuse lente par petites doses répétées. Sur 24 cas qu'il a rapportés dans sa thèse, G. Brouardel n'a trouvé qu'un fait rapporté par Juliano Moreira, où la pigmentation fut causée par une dose unique de poison.

La mélanodermie peut se produire quelque soit l'âge et le sexe du sujet, le mode d'introduction et la nature de la préparation arsenicale. Cependant, les arsénobenzènes et les arsenicaux organiques la donnent moins que les préparations inorganiques.

Il n'est pas indispensable que la dose soit élevée et l'absorption du toxique prolongée. Car on a vu des cas de mélanodermie, à la suite d'absorption de XVIII gouttes de liqueur de Fowler, prises pendant deux ou trois jours. Cependant, en général, l'absorption prolongée est en cause et c'est surtout dans les intoxications chroniques qu'on la rencontre.

La durée « d'incubation » varie de quelques jours à plusieurs années. Mathieu rapporte l'observation d'un homme de 51 ans, qui prenait, depuis plus de vingt ans, de l'arséniate de soude; une pigmentation diffuse apparut dès qu'il eut élevé la dose de quelques centigrammes.

Le début, en général insidieux dans les intoxications chroniques, est rapide dans les hyperchromies post-éruptives, coloration d'autant plus rapide et plus intense que la dermatose qui a provoqué le traitement a été elle-même plus caractérisée. Elle commence :

- tantôt par une hyperchromie diffuse des régions normalement colorées ou soumises à des pressions;
- tantôt par des taches qui, plus tard, grandissent et confluent.

A la période d'état, la peau a pris une teinte gris de fer, crasseuse et plus tard bronzée et même noire. Quelquefois, la surface est farineuse.

Sur ce fond brun se trouvent disséminées, çà et là, irrégulièrement des taches foncées, franchement brunes, rappelant assez exactement la teinte du café torréfié ou du chocolat. Ces taches sont de dimensions différentes, variant de la grosseur d'une tête d'épingle (ce sont les plus nombreuses) à celle d'un petit pois.

D'autre part, se détache plus nettement encore, une série d'autres taches plus claires, celles-là, que le fond sur lequel elles semblent avoir été lancée, suivant l'expression de Mathieu, comme « une poignée de confetti ». Ces taches claires atteignent en moyenne le volume d'une lentille, mais il y en a de beaucoup plus petites. Elles sont rarement tout à fait rondes et leur plus grand nombre revêt une forme légèrement ovoïde, à grand axe, dirigé dans le sens où la peau est ordinairement tendue.

Siège de la mélanodermie

Elle se constate sur les parties couvertes, de préférence aux points où il y a des frottements répétés: au niveau du cou, de l'abdomen, de la ceinture, aux plis de flexion.

La mélanodermie peut être généralisée et envahir tout le corps. Cependant, même dans ce cas, les mains et les pieds restent indemnes (Schlesinger). La face peut être prise (cas de Haffter, de Audry et Hirschgasser).

Les muqueuses sont toujours intactes, sauf deux exceptions notées par Audry (gencives) et Smetana (gorge et larynx).

Cette pigmentation bronzée ne s'accompagne d'aucune modification de la peau, ni d'aucun prurit.

D'après certains auteurs, Louis Ramond, en particulier, elle n'est concomitante d'aucun trouble de l'état général et souvent d'aucun autre signe d'intoxication arsenicale. Nos observations nous permettent d'émettre une opinion contraire à ces vues. En effet, l'état général est souvent atteint, cette atteinte se marquant par un asthénie, souvent très forte. De plus, presque constamment coexistant avec la mélanodermie, on note une hyperkératose palmaire et plantaire, des ulcérations et souvent des atteintes polynévritiques.

DURÉE. — EVOLUTION

La durée de la mélanodermie arsenicale peut être longue. En général, elle disparaît avec la suppression de la cause, en quelques mois ou quelques années. Parfois, cependant, elle peut demeurer toute la vie. Le retour à la

coloration normale est très lent et s'accompagne de desquamation et de prurit.

Le pronostic est donc bénin. Ce n'est que dans quelques cas graves que l'on voit la guérison suivie de chute des poils et des ongles ou de déformations de ces derniers, ou encore de kératodermies palmoplantaires verruqueuses qui peuvent dégénérer en cancer.

CAUSE DE L'HYPERPIGMENTATION

L'hyperchromie arsenicale est due à l'infiltration par la mélanine des couches basales et granuleuses de l'épiderme et du tiers supérieur du derme où elle se localise, avec prédilection autour des vaisseaux. C'est là que prédominent les processus inflammatoires qui, dans l'épiderme, aboutissent au gonflement de la basale et à l'hyperkératose. Il semble exister un certain rapport entre la capacité proliférative des tissus et leur richesse en pigment.

Les examens histochimiques décèlent la présence d'arsenic en grains extra-cellulaires.

QUELQUES ASPECTS DE LA MELANOGENÈSE

MÉLANOGENÈSE ET SURRÉNALE

C'est Addison qui donna la première interprétation de la mélanogenèse, l'attribuant dans la maladie qu'il étudiait à la destruction des surrénales. Mais il avait, lui-même, remarqué qu'elle pouvait faire défaut alors que les surrénales étaient complètement détruites. Réciproquement, on décrivit des mélanodermies avec des surrénales intactes.

Plus récemment, Radaeli a effectué des recherches sur l'influence de la surrénalectomie totale sur les processus oxydoréducteurs des tissus, en particulier en ce qui concerne le comportement de la peau et le problème de l'hyperpigmentation addisonienne. Il fit des expériences sur des animaux décapsulés. Il rechercha si on peut mettre en évidence une chute importante des processus réducteurs de la peau, capable d'expliquer l'accumulation des substances oxydées (pigment). Ses expériences le conduisirent à des conclusions négatives, tout au moins dans la limite des possibilités expérimentales actuelles.

MÉLANOGENÈSE

ET SYSTÈME NEURO-SYMPATHIQUE

Aussi a-t-on cherché l'explication dans une autre voie.

Addison avait déjà soulevé l'hypothèse d'une intervention nerveuse. Schmidt l'attribua à une irritation du plexus

solaire. Cette théorie fut introduite en France par Jaccoud. Pour cet auteur, la lésion de la substance médullaire sur-rénale serait l'équivalent d'une lésion du sympathique dont la médullaire n'est embryologiquement qu'une émanation.

Cette hypothèse a été appuyée par de nombreux arguments. On a noté, en effet, les pigmentations locales au cours d'un syndrome vaso-moteur sympathique, tel la maladie de Reynaud. Certains auteurs ont même invoqué la physiologie comparée, rappelant l'action du système nerveux sur les cellules pigmentaires de certains animaux. Mais la comparaison n'est pas possible avec l'épiderme humain. Ces cellules pigmentaires, en effet, se rétractent ou s'étalent sous l'action de filets nerveux qui suivent le trajet des nerfs vasomoteurs. Il s'agit d'une action réflexe passagère et non d'une pigmentation. Cependant, on fait intervenir la notion de réflexes répétés d'origine sympathique.

Laignel-Lavastine note qu'il est possible de retrouver un tel facteur sympathique dans la plupart des affections pigmentaires. Les neurologues ont, en outre, apporté des arguments intéressants. André Thomas a constaté, chez des malades chroniques ou chez des traumatisés graves de la moelle, l'existence de placards hyperpigmentés, remontant plus ou moins haut sur le tronc, suivant le siège de la lésion spinale et s'accompagnant le plus souvent de troubles sympathiques, hypersécrétion sudorale, augmentation des réflexes pilomoteurs, dermatographisme, troubles thermiques.

Ces troubles de la pigmentation sont tardifs, suivent de quelques mois ou de quelques années le traumatisme ou les troubles vasomoteurs consécutifs. Lorsque les lésions se réparent, la pigmentation peut rétrocéder (Barre).

Mais ce rôle prépondérant du sympathique est contesté

par Sézary. D'après cet auteur, la notion de réflexes répétés qu'on invoque comme cause de certaines pigmentations ne repose sur rien, car il n'y a pas dans le sympathique d'arc réflexe complet.

Les partisans de la théorie sympathique expliquent la pigmentation addisonienne par une diminution de la sécrétion adrénalinique qui est l'excitant physiologique du système sympathique ou par une lésion des ganglions cœliques. On ne peut, dès lors, expliquer les cas de pigmentation chez des hypersympathicotoniques (malade de Gilbert et Coury présentait une mélanodermie avec tachycardie et réflexe oculocardiaque nul).

Pour Sézary, les sujets qui se pigmentent présentent en général une aptitude congénitale ou acquise à faire de la mélanodermie, sous l'influence des irritations locales. Le sympathique serait, dans les cas observés de mélanodermie, d'origine nerveuse, l'agent qui extériorise la pigmentation, soit par vasodilatation chronique, soit par élévation de la température locale, agissant comme font la lumière et la chaleur.

MÉLANOGENÈSE ET CELLULES DE LA PEAU

Le rôle de l'hémolyse a été invoqué par quelques auteurs. Il existait ainsi une théorie uniciste, selon laquelle l'hémoglobine désintégrée donnerait un résidu ferrugineux, la ruginine, et un résidu dépourvu de fer, la mélanine.

Mais cette hypothèse est contredite par les recherches sur la mélanogenèse locale, entreprises par Carnot, par Meirowski, par Bruno Bloch.

Meirowski, cultivant de la peau humaine en milieu hu-

mide à l'étuve, constate qu'en un à trois jours elle brunit avec intensité. Les cellules cutanées séparées de l'organisme et privées de vaisseaux et de nerfs, conservent donc la propriété de faire du pigment mélanique. Cette action est beaucoup plus intense avec la peau d'un addisonien après adjonction d'adrénaline.

Il s'agissait donc de découvrir les conditions de cette mélanogenèse cellulaire.

On a donc cherché à extraire de la peau une diastase capable d'agir sur un chromogène pour le transformer en mélanine. Mais de nombreux auteurs n'ont eu que des insuccès par l'étude des tissus broyés, ce qui ne permet pas de nier l'existence d'une diastase. Car le broyage cellulaire a dilué des éléments qui doivent déjà être en très petite quantité en un point de la cellule, puisqu'ils déterminent un phénomène toujours très lent.

Pour éviter cette cause d'erreur, Bruno Bloch a eu l'idée de pratiquer par congélation des coupes histologiques de la peau. Il fait pour cela des inclusions de peau en gélose et les coupe avec un microtome à acide carbonique. Puis il immerge sa coupe dans la solution du corps qu'il croit capable d'être un chromogène et d'être oxydé par le ferment contenu dans sa coupe, avec la tyrosine il ne se produit rien, ainsi qu'avec un grand nombre de corps analogues. Mais avec la dioxyphénylalanine (adjonction à la tyrosine d'un radical oxhydrile), il y a formation de mélanine avec la même localisation histologique que la mélanine naturelle.

Ce corps, que Bruno Bloch, par abréviation, nomme *dopa*, n'a jamais été trouvé dans la peau des mammifères, ni dans aucun autre de leurs organes. De même, on n'a pas extrait de dopase. Mais la *dopa* est sensible à l'action

de la tyrosinase plus encore que la tyrosine. Il suffirait donc d'invoquer le rôle de ce ferment sans faire intervenir l'hypothèse d'une dopase. De plus, la dopa, qui s'oxyde facilement en milieu alcalin, trouve peut-être des conditions chimiques d'oxydation suffisantes dans la cellule si le pH de celle-ci s'élève tant soit peu.

La dopa est chimiquement un corps voisin de l'adrénaline, tous deux diphénoliques en même position. Ainsi, pour Bruno Bloch, il existe dans la circulation un corps qui, normalement, est pour sa plus grande part transformé en adrénaline par les glandes surrénales. Quand celles-ci sont lésées ou insuffisantes, cette substance, qui ne peut être transformée, sert à engendrer du pigment, ce qui constitue peut-être un de ses modes d'élimination, d'où coloration intense au cours des insuffisances surrénales chroniques.

Th. Wense, faisant des recherches sur la mélanogenèse, constata tout à fait par hasard, en le touchant, que l'acétaldéhyde a le pouvoir de brunir la peau. Il a recherché son action expérimentalement sur la peau vivante, sur la peau du cadavre, sur la peau cuite. Acétaldéhyde se comporte vis-à-vis de la dioxyphénylalanine comme l'hypothétique « dopoxydase ». L'auteur suppose donc que si, réellement, la pigmentogenèse passe par la dioxhyphénylalanine, le ferment de cette mélagogenèse se sert de cette acétaldéhyde ou peut-être est cet acétaldéhyde lui-même.

La variation du soufre dans l'organisme donne une présomption de plus en faveur de cette théorie. Les surrénales ont, en effet, une fonction thiopexique. En leur insuffisance, le taux du soufre sanguin, qui est normalement de sept à huit centigrammes par litre, peut s'élever et atteindre vingt et même trente centigrammes.

Cet excès de soufre circulant peut faciliter la formation

de mélanine. Car la mélanine est une substance aminée mais aussi une substance soufrée. Elle contient de 1 à 3,7 et même 10 % de soufre.

Cependant, l'association de soufre n'est pas constante, et l'on peut, comme l'a fait Heinlen, séparer le soufre de la mélanine sans modifier sa coloration. Mais il ne s'ensuit pas que le soufre ne joue par un rôle dans la coloration et dans l'évolution de cette mélanine, sinon dans sa formation même.

La peau est, en effet, une glande pigmentaire étalée (Bory). On ne sait si le soufre est simplement adsorbé ou s'il se comporte comme un oxydant. L'action oxydante s'accorderait avec ce qu'on sait du pouvoir catalysant du soufre. Ainsi, rien d'étonnant ce que l'hyperthiémie ait pour conséquence la mélanodermie.

MÉLANOGENÈSE ET GLOBULES ROUGES .

Pour Lœper, Decourt et Garcin, la destruction hématurique donne quatre produits:

- dérivés du noyau pyrolé de l'hémoglobine;
- aminoacides;
- soufre;
- fer.

De la mise en liberté de ces différents constituants proviendraient:

- des pigments pyrolés, c'est-à-dire les pigments biliaires;
- des pigments thioaminés, groupe mélanique;
- des pigments ferriques: ne sont plus des albumines. simplement dépôts métalliques.

Le globule rouge tient donc dans son corps cellulaire trois groupements pigmentogènes, trois pigments couplés, dont la constitution chimique et les destinées sont différentes, mais dont l'origine et la source sont identiques.

ROLE POSSIBLE DE LA RATE DANS LA MÉLANOGENÈSE

Rappelant que certaines affections peuvent présenter une mélanodermie sans autre cause, en particulier, sans atteinte surrénale (tuberculose splénique, mycoses, maladie de Banti), Mahoudeau insiste sur l'existence d'affections où la mélanodermie est, avec la splénomégalie, un signe important de la maladie. Il s'agit de la maladie de Gaucher et de Nieman Pick.

Lœper a montré le rôle que jouait jouer la désintégration de l'hémoglobine dans la production de la mélanine. Il est donc naturel de faire jouer à la rate, organe où se produit cette désintégration, un rôle possible dans la production de la mélanodermie. Cela d'autant plus que dans le cas où il y avait coexistence de ce phénomène et d'une affection splénique, la rate était le plus souvent infiltrée de macrophages bourrés de pigment.

Il y a deux objections à cette manière de voir :

D'une part, les splénomégalies s'accompagnent d'insuffisance de la fonction hémolytique;

D'autre part, les ictères hémolytiques congénitaux, dans lesquels le rôle de la rate est fondamental, ne s'accompagnent pas de mélanodermie. Le rôle de la rate n'est que de préparer les matériaux.

Le foie et les surrénales ont un rôle majeur dans la fixation du pigment sur la peau. Le système nerveux végétatif

et les cellules mélanophores cutanées interviennent également. Dans la maladie de Gaucher et Niemann Pick, il y a une lipoïdose généralisée et la surcharge lipoïdique semble proportionnelle au pouvoir fixateur des cellules pour les pigments hémoglobiniques.

La rate ayant un rôle probable dans le métabolisme des lipides, il y a donc possibilité d'invoquer directement l'affection splénique dans la production de la mélanodermie.

MÉLANOGENÈSE ET VITAMINE C.

Kahler et La Croix constatent que la pigmentation peut diminuer dans la maladie d'Addison sous l'influence de l'acide ascorbique. Partant de là, ils recherchent quel est le point d'attaque de l'acide ascorbique sur le métabolisme des pigments et notamment sur la production de mélanine et de mélanogène. Ils reprennent les expériences de Risak qui a constaté, après irradiation par le soleil, l'apparition de mélanine dans les urines (réaction de Thormählen positive) Kahler et La Croix n'obtinrent aucun résultat positif chez les malades qui prenaient des bains de soleil à l'hôpital de la ville (près de Vienne). Mais en procédant sur des sujets à des irradiations intenses pendant toute la journée, en dehors de la ville, il a été constaté dans plus de la moitié des cas, des réactions positives à la mélanine dans les urines. Ainsi, les recherches de Risak sont confirmées quoiqu'on ne s'explique pas pourquoi certains sujets sont réfractaires.

D'autre part, à ceux qui avaient une réaction positive, on a donné, avant un nouveau bain de soleil, 150 milligram-

mes d'acide ascorbique pendant deux jours consécutifs. Après ces expériences, la réaction dans l'urine fut complètement négative. Il a été de plus constaté que la dermatite provoquée chez quelques sujets par l'exposition au soleil a été diminuée par administration préventive d'acide ascorbique.

Il est à remarquer, en outre, qu'en ajoutant de l'acide ascorbique à l'urine, qui donne la réaction de la mélanine, on empêche celle-ci d'apparaître. Mais cette adjonction provoque une coloration bleue passagère et les doses nécessaires pour inhiber cette réaction sont beaucoup plus élevées que celles qui peuvent exister dans l'urine après administration de cet acide *per os*. Il est probable que la vitamine agit directement sur la production de mélanogène ou de mélanine dans les cellules pigmentaires elles-mêmes. On ne saurait admettre que les reins soient rendus imperméables. Il est possible que la vitamine C agisse en tant que catalyseur des oxydations cutanées.

D'autres auteurs allemands (Morawitz, Jadassohn et Schaff) désignent sous le nom de pigment vitaminé un corps identique à la vitamine C, qui aurait des propriétés mélanolysantes. Dans cette hypothèse, la mélanose serait une des formes de l'avitaminose C.

CONCLUSIONS SUR LA MÉLANOGENÈSE

De cette étude de la mélanogenèse, en général, on ne peut guère tirer d'éléments servant à éclaircir la mélanogenèse de la pigmentation arsenicale.

L'arsenic pourrait agir comme une oxydase sur la promélanine, en tant que catalyseur et oxydant des processus cellulaires.

Il pourrait favoriser le processus inflammatoire qui tend naturellement à accroître la pigmentation.

Certains auteurs se sont même demandé si l'arsenic n'agirait pas à la façon de certaines substances photosensibilisatrices par absorption de rayons d'une certaine longueur d'onde (ceci semble être infirmé par le fait que la mélanodermie arsenicale ne siège pour ainsi dire jamais aux parties découvertes).

On a pensé aussi à une atteinte du système réticulo-endothélial, en particulier de la rate, qui semble avoir un certain rôle dans la mélanogenèse.

Nos recherches sur les troubles du métabolisme au cours de la mélanodermie arsenicale permettraient plutôt de penser à une origine surrénalienne. En effet, on note une hypoglycémie, une épreuve d'hyperglycémie provoquée à flèche très écrasée, une hypocholestérolémie, une asthénie marquée. Il n'y a pas d'hypotension, contrairement à ce qu'on voit dans la maladie d'Addison. Malheureusement, ces hypothèses ne peuvent être basées que sur l'étude complète d'un seul cas, les circonstances n'ayant pas permis de faire les examens nécessaires pour les autres observations.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION I

Pierre G..., jeune des Chantiers de Jeunesse, âgé de 20 ans, entre, le 23 octobre 1943, à l'Hôpital régional de Marseille, pour mélanodermie, bronchite, état général médiocre.

Histoire de la maladie:

Le malade travaillait dans une usine de produits chimiques de Marseille, depuis janvier 1942. Au début, pendant dix mois, il a été employé à clouer des caisses. Puis, par manque d'ouvriers, a été occupé à effectuer le mélange de poudres arsenicales.

Il a présenté alors de petites ulcérations à la face interne de la jambe droite, ulcérations qui ont été longues à cicatriser.

Au mois de mai 1943, a eu une bronchite qui a nécessité une quinzaine de jours de lit et ne s'est pas complètement guérie. Il continuait à tousser.

Pendant la période où il travaillait à l'usine, à une date que le malade ne peut préciser, mais postérieure à la date

d'apparition de la bronchite, est apparue une coloration anormale des téguments siégeant sur les parties couvertes. La peau avait pris une teinte bronzée, avec des taches plus foncées, disséminées sur tout le corps.

En outre, le malade signale que depuis cette époque il ressentait une fatigue plus grande à l'effort.

État actuel:

Actuellement, le malade présente des signes de bronchite: point de côté thoracique, toux grasse, expectoration, poussées fébriles. En plus, signale de la dyspnée d'effort.

Au point de vue général: asthénie profonde à l'effort.

Après la bronchite, apparition de sensations d'engourdissement des deux derniers orteils du pied gauche.

EXAMEN

Peau. — Muqueuses :

On constate une pigmentation bronzée diffuse, prédominant aux parties couvertes, la face étant respectée. Sur ce fond pigmené ont noté, disséminées, sans aucun ordre, des taches plus foncées, brunâtres, de dimensions variables, allant de la grosseur d'une tête d'épingle à celle d'une lentille. A la base du cou, la pigmentation est plus accentuée, noirâtre, formant un collier de quelques centimètres de hauteur.

En outre, on remarque l'existence de taches dépigmentées, de couleur claire, réparties irrégulièrement, de dimensions à peu près analogues à celles des taches foncées.

Cette pigmentation n'affecte pas les muqueuses.

Elle s'est accompagnée d'une poussée de prurit.

Au niveau de la jambe et du cou-de-pied droits se trouvent des cicatrices d'ulcérations.

Appareil respiratoire:

Dans les deux poumons, on a, au sommet et aux bases, des râles sous-crépitants, à timbre humide.

Système nerveux:

La force musculaire segmentaire est normale aux membres supérieurs et inférieurs.

La sensibilité est normale aux membres supérieurs. Aux membres inférieurs, on note une zone d'hypoesthésie intéressant le bord externe du pied gauche, face plantaire et dorsale. Hyperesthésie profonde à la pression de la masse musculaire des mollets.

Réflexes normaux.

Appareil cardio-vasculaire: normal.

Tension artérielle au Pachon: maxima, 13,5; minima, 8.

Indice oscillométrique = 5.

EXAMENS DE LABORATOIRE

1. Examen radiologique:

Empâtement du hile droit avec renforcement des arborescences broncho-pulmonaires du champ pulmonaire, en particulier à la base interne.

2. Examen bactériologique des crachats:

Recherche des bacilles de Koch négative.

3. Examen du sang:

B.-W., Hecht, Meinicke: négatifs.

Analyse chimique:

Glycémie.	0 gr. 72 par litre.
Cholestérolémie.	1 gr. 45 par litre.
Chlorures.	9,30 par litre.
Chlore plasmatique	3 gr. 83 par litre.
Chlore globulaire	2 gr. 41 par litre.
Rapport érythro-plasmatique.	0,62.
Urée.	0 gr. 28 par litre.
Glutathion oxydé	0 gr. 198.

Glutathion oxydé

————— = 26 %

Glutathion réduit.

Hyperglycémie provoquée.

Première prise de sang: 8 h. 30 = 0,84 de glucose par litre.

Ingestion de 50 grammes de glucose.

Deuxième prise de sang: 9 h. 30 = 0,86 de glucose par litre.

Troisième prise de sang: 10 h. 30 = 0 gr. 80 de glucose par litre.

Quatrième prise de sang: 11 h. 30 = 0 gr. 84 de glucose par litre.

Temps de coagulation, de saignement:

Temps de saignement: 3 minutes 30.

Temps de coagulation: 8 minutes.

4) Examen des urines:

Albumine, néont; glucose, néant.

Dépôt: nul.

5) *Biopsie cutanée:*

L'examen histologique de la peau montre une pigmentation cutanée du type mélanique, particulièrement abondante et disposée en amas, qui infiltrent non seulement les couches du corps muqueux de Malpighi et les cellules de l'assise basale de l'épiderme, mais encore toute la région du derme.

Dosage de l'arsenic dans un fragment cutané:

Poids du fragment: 0 gr. 790.

Teneur en arsenic: 8/1000^e milligramme.

Arsenic pour cent d'organe: 1 milligr. 6.

Dosage de l'arsenic dans les cheveux:

Echantillon du poids de 3 gr. 20.

Teneur en arsenic: 0 mgr. 0016.

Soit, pour 100 gr.: 0 mgr. 050.

6) *Mesure du métabolisme basal:*

Métabolisme basal de 55,7.

Pourcentage: + 35,8 %.

7) *Epreuve dynamométrique:*

Normale: 1^{re} minute: 55.

2^e — : 50.

3^e — : 48.

4^e — : 47.

5^e — : 48.

6^e — : 48.

7^e — : 50.

OBSERVATION II

K... Abdule, sujet russe, âgé de 51 ans.

Ouvrier dans une usine de produits chimiques de Marseille depuis le 8 février 1942.

Employé à la fabrication et à la manutention d'arséniate de chaux.

L'examen somatique montre une mélanodermie généralisée à tout le corps, sauf à la face et aux mains, avec présence de petites taches grisâtres plus foncées et disséminées sur tout le corps. Grande quantité de petites macules blanches, légèrement surélevées (aspect et sensations de peau de chagrin).

Au niveau du bord interne du pied gauche: pigeonneau.

Grosse hyperkératose plantaire et palmaire avec desquamation.

Gros troubles trophiques des ongles, striation et écaillage des ongles des doigts, chute de presque tous les ongles des orteils.

L'examen et l'interrogatoire neurologique nous apprennent qu'en juin 1943 apparurent:

- des crampes des mollets, surtout nocturnes;
- des fourmillements et picotements au niveau des pieds et des mains;
- une sensation de marche sur du coton.
- une gêne à reconnaître les objets tenus dans les doigts et à les bien sentir.

Aucun trouble parétique.

Objectivement:

Hypoesthésie au tact des extrémités inférieures, surtout de la plante des pieds.

Réflexes rotuliens normaux.

Réflexes achilléens extrêmement diminués.

Au point de vue viscéral:

- bronchites répétées;
- sclérose pulmonaire à la radiographie;
- à l'examen clinique: bronchite emphysémateuse avec gros râles sous-crépitaux.
- grosses lésions cardiaques cliniques et radiologiques.

OBSERVATION III

D... Juliette, 59 ans. Travaille, depuis seize mois, dans une usine de produits chimiques, dans les poussières arsenicales. Travaille avec un masque à poussière.

Est entrée à l'hôpital en novembre 1943, pour une plaie à la face dorsale du pied, à la suite d'un traumatisme.

Début en août 1943.

- vomissements, pas de diarrhée.
- impression de pied mort. Impression de marcher sur du coton;
- troubles parétiques: accrochage des marches d'escalier, dérobement des jambes;
- maladresse des mains, sensation de mains mortes;
- marche impossible.

Toutes ces manifestations pathologiques ont duré deux mois environ et se sont atténuées: la marche redevenant possible en octobre 1943.

Cependant, la mélanodermie, qui a débuté aussi en août 1943, a persisté.

Examen:

Mélanodermie généralisée à tout le corps, sauf aux parties découvertes. La peau est bronzée, avec de petites taches plus foncées et d'autres plus claires, en nombre considérable.

Gros foie, d'origine vraisemblablement éthylique.

Réflexes: rotuliens normaux; achilléens abolis.

Sensibilité: hypoesthésie à droite.

En résumé: mélanodermie et polynévrite après intoxication arsenicale.

OBSERVATION IV

S... Bazille, 45 ans, sujet russe.

Entre à l'hôpital pour douleurs dans les jambes, survenant surtout la nuit, de façon continue, siégeant sur la face dorsale du pied, aux extrémités.

Antécédents: travaille depuis neuf ans à la fabrication d'arséniate de chaux, de plomb, de soude, d'arsénites et et d'acéto-arsénite de cuivre.

Examen somatique:

Mélanodermie: pigmentation brune généralisée, mais surtout marquée à l'abdomen. Petites taches plus foncées, de dimensions variables, taches, claires, dépigmentées.

Membres inférieurs:

— Motricité active: force musculaire segmentaire normale, fléchissement de la jambe: normal à gauche, diminué à droite; fléchissement du pied: normal à gauche, presque aboli à droite; paralysie presque complète des muscles antéro-externes de la jambe droite.

— Motricité passive normale.

Sensibilité superficielle: presque tout le pied droit est insensible, sauf la région du talon; l'insensibilité tactile remonte le long de la jambe, jusqu'à la partie moyenne, à la face antéro-externe.

— Sensibilité profonde, douleur à la pression des masses musculaires du mollet; sensibilités osseuses et tendineuses normales.

Réflexes: rotuliens normaux; achilléens, normal à gauche; diminué et presque aboli à droite. Cutané plantaire en flexion à gauche, indifférent à droite. Crémastériens et abdominaux normaux.

— Troubles trophiques: refroidissement à l'extrémité du pied droit qui est cyanosé.

— Oscillations très faibles à la jambe gauche; aucune oscillation à droite.

— Marche difficile, marche en steppant du côté droit.

Membres supérieurs:

Motricité passive et active normale.

Pouls égaux et réguliers, sensibilité et réflexes normaux.

Appareil digestif:

Etat saburral, stomatite, rate non palpable,° ni percutable.

Foie, cœur, poumons: normaux.

Tension artérielle: maxima: 17; minima: 10.

Azotémie: 0,25.

B.-W., Mejncke: négatifs.

Sucre, albumine dans les urines, néant.

En résumé. — Ce sujet, qui travaille depuis longtemps dans une atmosphère arsenicale présente:

1° Une mélanodermie généralisée prédominant aux parties couvertes;

2° Une névrite du sciatique poplité externe droit;

3° Une artérite oblitérante des deux membres inférieurs prédominant à droite, avec troubles trophiques importants.

CONCLUSIONS GENERALES

Comme on a pu s'en rendre compte par les observations précédentes, toutes ces manifestations d'intoxication arsenicale se sont produites en 1943.

Or, ces troubles (cutanés, nerveux) étaient, paraît-il, exceptionnels avant guerre, aux dires du directeur de cette usine (ce qui ne saurait être accepté sans discussion car il n'existait pas encore à ce moment-là de contrôle médical, d'institution assez récente).

Pourtant, les conditions de travail n'étaient pas meilleures.

Sans doute fabrique-t-on plutôt actuellement dans cette usine de l'arséniate de chaux de préférence à l'arséniate de plomb, comme autrefois. Mais ce fait nouveau ne semble pas entrer en ligne de compte, l'arséniate de plomb étant aussi susceptible que les autres arséniates de provoquer des phénomènes d'intoxication.

Il semble plutôt que l'on doive attribuer la fréquence actuelle de ces phénomènes à certains facteurs dus aux circonstances présentes, ce sont :

- la diminution de la résistance physique des ouvriers;
- l'augmentation des poussières arsenicales dans les ateliers;
- l'installation sanitaire défectueuse ou insuffisante.

1° Installation sanitaire défectueuse ou insuffisante: les douches, les latrines, sont mal installées. Il n'y a pas de lavabos bien aménagés. Il n'existe pas de réfectoire. Or, du fait des facilités accordées par l'usine, la plupart des ouvriers déjeunent sur place, dans un local très rudimentaire, pollué par les poussières arsenicales.

En outre, la protection individuelle des ouvriers est médiocre. La plupart ne se servent pas du masque qui leur est donné et se contentent de mettre un tampon de coton dans les narines, un mouchoir devant le nez.

2° Poussières plus importantes qu'avant guerre:

Le matériel de dépoussiérage s'use vite et son entretien est difficile. Il est presque impossible de se procurer des joints de caoutchouc, des feutres, des manches en flanelle, nécessaires au bon fonctionnement des aspirateurs et des filtres à poussière.

De plus, le remplissage à la main, qu'une réglementation récente a substitué aux récipients métalliques, est à l'origine de beaucoup de poussières.

3° Diminution de la résistance physique des ouvriers:

La pénurie des lipides et des protides est sans doute en cause pour l'expliquer. Or, depuis un an, on a supprimé à ces ouvriers l'apport supplémentaire de ces substances que réalisait la distribution de lait, sous un prétexte anti-toxique.

Certaines carences en vitamine C, par exemple, pourraient peut-être expliquer cette importante éclosion de troubles pigmentaires constatée depuis un an.

BIBLIOGRAPHIE

- BELOT, CHEVALIER, GATÉ. — *Traité de Dermatologie clinique et thérapeutique.*
- BESNIER, BROCO, JACQUET. — Mélanodermie et hyperkératose arsenicales. *Annales de Dermato et Syphiligraphie*, 1932.
- BROUARDEL et MOSNY. — *Traité d'Hygiène.*
- BOUDEY. — L'intoxication arsenicale en viticulture. Etude d'un cas de ses mécanismes peu connus. *Thèse Toulouse*, 1935-36.
- CADILHAC. — Contribution à l'étude des intoxications arsenicales accidentelles par les produits viticoles antiparasitaires. *Thèse Montpellier*, 1935-36.
- CRISTOL, FOURCADE, RAVOIRE, BÉNÉZÉCH. — A propos de quelques cas d'intoxication arsenicale. *Revue d'Hygiène*, 1939.
- CHARIF ENAMI. — Mélanodermies et vitamine C. *Thèse Paris*, 1936.
- DUVOIR, POLLET, HERRENSMIDT. — Variations de la mélanodermie d'une cirrhose pigmentaire sous l'influence de l'acide ascorbique. *Bulletin de la Société française de Dermato et Syphilis*, avril 1937.
- FABRE. — *Leçons de toxicologie.*
- FRÖHN. — Intoxications arsenicales professionnelles chez les vendangeurs. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, octobre 1938.
- FEIL. — Arsenicisme professionnel. *Presse Médicale*, 10 octobre 1942.
- GATÉ, THIERS, BADINAND. — Arsenicisme chronique à manifestations cutanées et nerveuses d'origine professionnelle chez les viticulteurs du Beaujolais. *Lyon Médical*, 30 mai 1943.
- HALLOPEAU et LEREDDE. — *Traité pratique de Dermatologie.*
- KAHLER et LACROIX. — Influence de l'acide ascorbique sur l'excrétion du mélanogène. *Klinische Wochenschrift*, 28 décembre 1935.
- LAYANI-RAVINA. — Action élective de l'acide ascorbique sur la pigmentation de la cirrhose pigmentaire. *Bulletin de la Soc. Médicale des Hôpitaux*, 20 décembre 1935.

- LECLERQ. — Intoxication par l'arsenic. *Encyclopédie médico-chirurgicale*.
- LÆPER, DECOURT, GARCIN. — Les déchets soufrés de l'hémolyse. *Presse Médicale*, octobre 1928.
- MATHIEU — Arsenicisme chronique. *Bulletin de la Société de Dermatologie et Syphiligraphie*, 1894.
- MULLER. — Arsenical pigmentation and keratose. *Archives of Dermatology and Syphiligraphy*, 1940.
- MIESCHIER et MINDER. — Recherches sur le phénomène du brunissement pigmentaire. *Dermatologioche Wochenschrif*, 20 janvier 1940.
- MJHOUDEAU. — Mélanodermie splénique. *Progrès Médical*, 9 nov. 1940.
- RADAELI. — Recherches sur l'influence de la surrénalectomie totale sur les processus oxydo-réducteurs des tissus, en particulier en ce qui concerne le comportement de la peau et le problème de l'hyperpigmentation addisonienne. *Giornale italiano di dermatologia e sifilogia*, août 1939.
- ROGER, MÔRTIER, AOUCHE, GASTAUT. — Une petite épidémie de polynévrites professionnelles dans une usine de produits chimiques. *Communication à la Société des Hôpitaux de Marseille*, janvier 1944.
- RAMOND (Louis). — Mélanodermie arsenicale. *Presse Médicale*, 29 septembre 1938.
- REHM. — *Encyclopédie pratique de Médecine et d'Hygiène*.
- SYNEY, SMITH et HENDRY. — Arsenic et ses relations avec les tissus épidermiques. *British Medical Journal*, 13 oct. 1934.
- WENSE. — Sur l'action de l'acétaldéhyde sur la peau. Contribution à la question de la mélanogenèse. *Arch. f. Dermatologie und Syphilis*, 29 juin 1939.
- WEILL. — Les Mélanodermies. *Bulletin Médical*, 27 avril 1929.

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre:

Contribution à l'étude de la mélanodermie arsenicale par intoxication chronique d'origine industrielle.

par Don André COSTANTINI.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 8 mars 1944.

Le Professeur,
MARGAROT.

Vu:
Montpellier, le 8 mars 1944.

Le Doyen,
GIRAUD.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 8 mars 1944.

Le Recteur,
BOUSSAGOL.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

